

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

6º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina (MIM)

## **CANCRO DA MAMA NO HOMEM: A PROPÓSITO DE UM CASO DE TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES**

**Realizado por:**

Andreia de Sousa Meireles

Ano Letivo 2012/2013

**Orientador:**

Prof. Doutor Franklim Peixoto Marques

**Co-Orientadora:**

Dr.ª Carolina Monteiro

**Porto, junho de 2013**

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar, Universidade do Porto

Largo Prof. Abel Salazar, n.º 2. 4099-003 Porto

Dissertação - Artigo de Revisão Bibliográfica

6º Ano Profissionalizante do Mestrado Integrado em Medicina (MIM)

## **CANCRO DA MAMA NO HOMEM: A PROPÓSITO DE UM CASO DE TUMOR DE CÉLULAS GRANULARES**

**Realizado por:**

Andreia de Sousa Meireles

Nº aluno: 071001052

E-mail: andreia\_smeireles@hotmail.com

**Orientador:**

Prof. Doutor Franklim Peixoto Marques

Professor auxiliar Convidado do ICBAS

Assistente Graduado

Diretor do Serviço de Oncologia do CHP-HSA

**Co-Orientadora:**

Dr.ª Carolina Monteiro

Diretora do Serviço de Cuidados Paliativos do IPO-Porto

**Porto, junho de 2013**

"Aqui começa a nova caminhada.  
Se a levar ao fim, darei louvores a Deus,  
Como meu Pai,  
Ao despegar do dia ganho.  
Não por haver chegado,  
Mas por ter acrescentado  
Um palmo de ilusão ao meu tamanho."

*Miguel Torga, in "Diário XV"*

## RESUMO

As doenças oncológicas constituem atualmente uma das principais causas de morte em Portugal.

A nível mundial, o cancro da mama é o mais frequentemente diagnosticado e a principal causa de morte por cancro no sexo feminino. No sexo masculino é uma doença rara, constituindo 1% do total de cancros da mama. Contudo, tem-se verificado um aumento de cerca de 26% na sua incidência.

À semelhança do que acontece na mulher, a etiologia do cancro da mama no homem é desconhecida, no entanto estão descritos diversos fatores de risco, nomeadamente hormonais, genéticos, dietéticos, ocupacionais e ambientais, assim como história pessoal e familiar de cancro da mama.

A manifestação clínica mais comum é uma massa subareolar indolor.

O primeiro exame complementar a ser realizado deve ser a mamografia, que pode ser complementada com a ecografia. Para confirmação histológica deve ser efetuada uma biópsia.

O tipo histológico mais comum de cancro de mama no homem é o carcinoma ductal invasivo, sendo responsável por aproximadamente 85-90% dos casos.

Os tumores de células granulares da mama representam 5-15% de todos os tumores de células granulares. Menos de 2% tem comportamento maligno, com invasão local ou metastização à distância.

O tratamento do cancro da mama no homem segue as mesmas recomendações utilizadas na mulher, pois não existem estudos específicos que suportem uma abordagem terapêutica diferente.

É objetivo deste trabalho fazer uma revisão bibliográfica da literatura sobre o cancro da mama no homem, ilustrada com caso clínico de tumor de células granulares.

## PALAVRAS-CHAVE

Cancro da mama, homem, tumor de células granulares, tratamento, recetores hormonais, HER2, S100, CD68.

## ABSTRACT

Oncological diseases are nowadays one of the main causes of death in Portugal.

Worldwide, breast cancer is the most frequently diagnosed cancer in women and the leading cause of cancer death in this gender. In males it's a rare condition, accounting about 1% of all breast cancers. However, there has been in recent years an increase in the incidence of nearly 26%.

Similarly to what happens in women, the etiology of breast cancer in men is unknown, however there are several risk factors, including hormonal, genetic, dietary, occupational and environmental, as well as personal and family history of breast cancer.

The most common clinical manifestation is the finding of a painless subareolar mass.

The first complementary exam to be performed is mammography, which can be completed with an ultrasound. For

histological confirmation, a biopsy should be performed.

The most common histological type of breast cancer in men is invasive ductal carcinoma, accounting for approximately 85-90% of cases.

Granular cell tumors of the breast represent 5-15% of all granular cell tumors. Less than 2% are malignant with local invasion or distance metastasis.

The treatment of breast cancer in man follows the same recommendations used in women, because there are not specific studies that support a different therapeutic approach.

The aim of this work is to make a review of the literature on breast cancer in men, illustrated with a clinical case of granular cell tumor.

## KEYWORDS

Breast cancer, male, granular cell tumor, treatment, hormone receptors, HER2,S100,CD68.

## INTRODUÇÃO

As doenças oncológicas são consideradas como uma das grandes epidemias dos últimos anos dado o aumento gradual da sua incidência, elevada morbilidade e taxas de mortalidade. O cancro é, na atualidade, uma das principais causas de morte em Portugal tendo-se tornado uma das prioridades das políticas de saúde.<sup>1</sup>

A nível mundial, o cancro da mama é o mais frequente e a principal causa de morte por cancro no sexo feminino sendo responsável por 23% do total de casos e 14% das mortes por cancro.<sup>2</sup>

No sexo masculino é uma doença rara representando menos de 1% dos cancros masculinos e menos de 0,1% das mortes por cancro. Representam cerca de 1% de todos os cancros da mama.<sup>3-6</sup> Contudo, tem-se verificado um aumento de aproximadamente 26% na sua incidência nos últimos anos.<sup>4,7</sup>

No homem, o risco de cancro da mama aumenta com a idade à semelhança da mulher, embora seja diagnosticado habitualmente mais tardiamente, por volta da sexta década.<sup>3,4,8,9</sup> Similarmente à maioria dos cancros, a etiologia é desconhecida, embora sejam conhecidos potenciais fatores de risco, nomeadamente: fatores hormonais, genéticos, dietéticos, ocupacionais e

ambientais assim como história pessoal e familiar de cancro da mama.<sup>3,10-12</sup>

O sinal clínico mais comum é a presença de uma massa subareolar palpável e indolor, por vezes associada a retração, ulceração ou hemorragia do mamilo, com predileção pelo lado esquerdo.<sup>4,5,9,13</sup>

A avaliação deve iniciar-se com a colheita da história clínica e a realização do exame físico.<sup>3</sup> O primeiro exame na avaliação de uma massa mamária no homem é a mamografia, que pode ser complementada com a ecografia, principalmente para estudo dos gânglios linfáticos.<sup>4,9</sup> A biópsia, preferentemente cilíndrica, deve ser usada para confirmação histológica.<sup>3,4</sup> O tipo histológico de cancro da mama no homem (CMH) mais comum é o carcinoma ductal invasivo sendo responsável por, aproximadamente, 85-90% dos casos.<sup>3,7,8</sup> O tipo lobular invasivo é bastante raro, acometendo cerca de 1,5%, e outros subtipos histológicos (mucinoso, inflamatório, tubular, doença de Paget) estão também descritos no sexo masculino, mas em frequências baixas, similares às percentagens observadas nas mulheres.<sup>3,7,9,14-16</sup> Além dos tumores de origem no

epitélio mamário, podem surgir outros tipos histológicos, como os sarcomas e os tumores de células granulares (TCG), ainda que muito raros.

Os TCG foram descritos pela primeira vez em 1854 por Weber e totalmente descritos em 1926 por Abrikossoff como sendo derivados das células musculares embrionárias denominando-os de mioblastomas.<sup>17-21</sup> A célula de origem destes tumores ainda permanece discutível, apesar de estudos recentes enfatizarem uma derivação das células de Schwann. Estes tumores podem ocorrer em qualquer parte do corpo sendo que a região da cabeça e pescoço é envolvida em cerca de 45% a 65% dos casos.<sup>2</sup> Os TCG da mama são responsáveis por 5-15% de todos os TCG.<sup>17</sup> Predominam em mulheres adultas Afro-Americanas e menos de 2% tem comportamento maligno com invasão local ou metastização à distância.<sup>17,19-21</sup>

O tratamento do CMH segue as mesmas recomendações utilizadas na mulher, pois não existem estudos prospetivos randomizados no homem que suportem uma abordagem terapêutica específica.<sup>3,4,9,22</sup>

## OBJETIVO

Este trabalho tem por principal objetivo fazer uma revisão da literatura

disponível acerca do CMH, ilustrando-a com um caso clínico de um doente com TCG da mama. Apesar da existência de um pequeno número de casos descritos, é importante uma adequada avaliação dos aspetos epidemiológicos, genéticos, histopatológicos e clínicos, para que a terapêutica não seja baseada apenas na extrapolação dos estudos do cancro da mama feminino, dadas as diferenças imunohistoquímicas e moleculares desta neoplasia entre os dois géneros.

## DESENVOLVIMENTO

### 1. Epidemiologia

O CMH é uma doença rara, representando cerca de 1% de todos os cancros da mama a nível mundial e menos de 1% de todos os cancros no homem. É responsável por menos de 0,1% de todas as mortes por cancro neste género.<sup>3,7,14,23</sup> Segundo os dados da *Surveillance, Epidemiology and End Result* (SEER), a sua incidência aumentou de 1:100.000 homens em 1970 para 1,2:100.000 entre 2000 a 2004.<sup>13</sup> Os dados da *United Kingdom Association of Cancer Registries* (UKACR) corroboram os dados da SEER.<sup>6,13</sup> Enquanto o aumento na incidência do cancro da mama na mulher (CMM) pode parcialmente ser explicado

pela implementação da mamografia de rastreio na década de 80, o aumento no homem não pode ser atribuído a este facto, pois estes não participam nos programas de rastreio. O maior alerta para o CMH pode resultar numa deteção mais precoce, uma vez que lesões pequenas nos homens são mais fáceis de detetar do que nas mulheres pela menor quantidade de tecido mamário.<sup>24</sup>

As taxas de prevalência do CMH variam geograficamente, sendo maiores em África (entre 5 e 15 casos por 100 mil habitantes), o que pode ser atribuído a causas infecciosas endémicas, como a bilharziose e hepatites B e C que levam a infeção hepática crónica, com hiperestrogenismo secundário. A frequência varia entre 1 por 100 mil habitantes na Europa e Estados Unidos da América (EUA), sendo menor em países como o Japão com menos de 5 casos por 1 milhão de habitantes. Os dados da SEER indicam que nos EUA os homens afro-americanos têm uma probabilidade significativamente maior de desenvolver cancro da mama quando comparado com os de raça caucasiana ou asiático-americanos.<sup>3,6,9,13</sup> Uma possível explicação para esta diferença racial é a constatação de que os indivíduos de raça negra têm, aproximadamente, menos de 50% de probabilidade de serem

encaminhados para o oncologista e, consequentemente, de receberem tratamento adequado.<sup>24</sup>

A maioria dos estudos, mostra que o CMH predomina numa idade mais avançada,<sup>25</sup> com uma idade média ao diagnóstico de 67 anos, enquanto nas mulheres é de 61 anos. Nos homens é diagnosticado, aproximadamente, 5-10 anos mais tarde do que nas mulheres.<sup>6,9,22,26</sup> A prevalência aumenta com a idade, sendo raro antes dos 30 anos.<sup>9</sup>

O CMH está associado a pior prognóstico quando comparado com o CMM. Estas diferenças têm sido atribuídas principalmente ao atraso no diagnóstico, à idade média de diagnóstico mais tardia, aos estádios mais avançados na apresentação, devido ao escasso tecido mamário no homem que leva a maior invasão e à elevada incidência de metastização linfática.<sup>9,10,14,27</sup>

## 2. Fatores de Risco

A etiologia do CMH, à semelhança da maior parte das outras neoplasias, é desconhecida. Um conjunto de fatores de risco genéticos e epidemiológicos tem sido identificados.<sup>3,4,9,10</sup> De entre os genéticos destacam-se as mutações nos genes BRCA1 e BRCA2, síndrome de Klinefelter, síndrome de Cowden e história familiar. Os fatores de risco



epidemiológicos incluem desequilíbrios das hormonas sexuais, alterações testiculares, obesidade, ingestão de álcool, exposição a radiação e exposição ocupacional e ambiental.<sup>4,9</sup>

## 2.1. Fatores Hormonais

À semelhança do CMM, o CMH é geralmente sensível às alterações hormonais. O desequilíbrio hormonal com um excesso de estrogénios e um défice de testosterona aumenta o risco da doença.<sup>4,9</sup> Os androgénios podem ter um efeito protetor sobre o tecido mamário ao inibirem a proliferação celular na mama.<sup>4</sup> Este desequilíbrio pode ocorrer por causas exógenas ou endógenas. Condições que aumentem a quantidade de estrogénios ou diminuam a de androgénios, tais como o tratamento hormonal do cancro da próstata ou a sua utilização pelos transsexuais estão associados a maior risco de desenvolvimento desta neoplasia.<sup>3,4,9,26</sup> O aumento dos estrogénios na transsexualidade pode ser por castração cirúrgica ou química, que cria um *ratio* estrogénio-androgénio elevado, e por uma administração prolongada de altas doses de hormonas sexuais femininas, principalmente estrogénios.<sup>10</sup>

A obesidade é uma das causas mais frequentes de hiperestrogenismo em homens e tem sido implicada como fator

de risco para cancro da mama.<sup>3,9,11,13</sup> No homem obeso, os níveis circulantes de estrogénio estão aumentados devido à ação da enzima aromatase nos tecidos periféricos, que converte a testosterona em estradiol e a androstenediona em estrona. Tem sido sugerido que estes homens podem ter um aumento de mais de 30% na circulação de estrogénios. Os níveis de testosterona diminuem com o aumento de peso corporal e os estrogénios têm uma correlação positiva com o peso corporal.<sup>10</sup> Alguns estudos mostraram que a obesidade duplica o risco de CMH.<sup>3,9</sup>

A ginecomastia caracterizada por um aumento benigno do tecido mamário no homem (> 2 cm, palpável, dura), resulta de uma diminuição relativa do efeito androgénico ou de um aumento do estrogénico.<sup>10,28</sup> É uma ocorrência fisiológica comum em adolescentes, que geralmente resolve em 1 a 2 anos e se deve ao pico da concentração de estrogénios que precede o de testosterona numa concentração 3 vezes superior. A ginecomastia também é frequente nos homens com mais de 50 anos, dada a obesidade e a diminuição de testosterona serem mais comuns nesta faixa etária. Pode também estar associada a fármacos que diminuam os níveis de testosterona, estimulem a conversão da testosterona em estrogénios ou aumentem os níveis de

estrogénios.<sup>3,10,28</sup> Vários estudos relatam que 40% dos homens com cancro da mama exibiam evidências microscópicas de ginecomastia. Contudo, os homens com ginecomastia não parecem ter taxas mais elevadas de cancro da mama do que os da população em geral.<sup>9,10</sup> A ginecomastia, apesar de ser considerada um fator de risco para CMH, não está esclarecido se na realidade o é ou se os fatores de risco para o CMH e ginecomastia são os mesmos.<sup>3,6,9</sup>

O risco de cancro da mama é significativamente elevado em homens com alterações testiculares, tais como: criptorquidia, orquite, orquiectomia e lesão testicular.<sup>9,10,12,13</sup> Esta associação é o resultado dos baixos níveis de testosterona e de uma alteração do *ratio* androgénios/estrogénios.<sup>6,10</sup>

A cirrose aumenta o risco, por três a quatro vezes, de um homem desenvolver cancro da mama,<sup>3,4,29</sup> em relação à população geral.<sup>3,10,16,30</sup> A cirrose hepática ao limitar a capacidade do fígado em metabolizar os estrogénios produzidos endogenamente conduz a um *ratio* estrogénio/testosterona elevado e, consequentemente, a um estado de hiperestrogenismo.<sup>25</sup>

## 2.2. Fatores Genéticos, História Familiar e Pessoal

Assim como na mulher, uma história familiar de cancro da mama está associada a um aumento da doença no homem.<sup>9,10</sup> Segundo vários estudos, uma história familiar positiva em familiares de primeiro grau está presente em 20% dos homens com cancro da mama e a predisposição genética pode aumentar até 2,5 vezes o risco de desenvolver a doença.<sup>3,4,7,9,31</sup> O risco aumenta com o número de familiares de primeiro grau afetados e quando estes o apresentam precocemente.<sup>9</sup> Alguns estudos mostram que uma história pessoal de CMH está associada a um risco 16 vezes superior de desenvolver um segundo tumor primário da mama.<sup>9,32</sup>

A síndrome de Klinefelter é considerada o maior fator de risco para o desenvolvimento do CMH.<sup>4</sup> Caracteriza-se por apresentar pelo menos mais um cromossoma X do que o normal (47 XXY) e ocorre com uma frequência de 1:1000. Os doentes com esta síndrome exibem testículos atroficos, ginecomastia, gonadotrofinas elevadas e baixos níveis de testosterona.<sup>4,10</sup> O risco de cancro da mama nestes indivíduos é 20-50 vezes maior do que naqueles com cariótipo 46 XY.<sup>3,4,7,</sup>

Mutações genéticas *germline* como as dos genes BRCA1 e BRCA2, com transmissão autossômica dominante, estão envolvidas na carcinogénese do cancro da mama.<sup>3</sup> Nas mulheres, 5-7% dos cancros da mama são transmitidos hereditariamente. Os genes BRCA1 e BRCA2 são responsáveis por 30-86% dos cancros da mama hereditários na mulher. No homem 4-40% são atribuídos a mutações herdadas.<sup>10</sup> Vários estudos envolvendo homens com cancro da mama não seletivo para história familiar positiva revelaram que 5-15% tinham mutações no gene BRCA2 e 0-4% do gene BRCA1.<sup>4,29,34</sup> Segundo dados do *National Cancer Institute* o risco cumulativo de cancro da mama aos 70 anos em homens portadores da mutação no gene BRCA1 é de 1,2%. Os homens portadores da mutação BRCA2 têm um risco cumulativo de desenvolver cancro da mama aos 70 anos de, aproximadamente 6,5%, um risco 100 vezes mais elevado do que o da população masculina em geral.<sup>4,9,25</sup> Apesar de as mutações BRCA1 também estarem associadas a um aumento do risco de CMH, esse risco é substancialmente menor do que nos portadores da mutação no gene BRCA2.<sup>9</sup> Dada a prevalência destas mutações no CMH, as guidelines do *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)

recomendam a pesquisa da mutação dos genes BRCA nos homens com cancro da mama, nos que têm familiares com mutação conhecida neste gene, nos que têm casos de CMH na família e nos que têm familiares com cancro da mama e/ou ovário que sugira síndrome hereditário.<sup>25</sup>

Além dos genes BRCA1 e BRCA2 existem evidências do envolvimento de outros genes na predisposição ao cancro da mama masculino hereditário, tais como: mutação no gene dos recetores de androgénios, no gene CYP17, no gene supressor tumoral PTEN associado à síndrome de Cowden e no gene *mismatch repair* MLH1.<sup>4,10,25,31,34</sup> Mutações nestes genes estão associadas a um aumento do risco de cancro da mama masculino e feminino.<sup>35</sup>

### 2.3. Fatores Dietéticos

A ingestão alcoólica parece ser um fator de risco para o cancro da mama em ambos os sexos devido à sua influência nos níveis hormonais.<sup>3,4,9,36</sup> A evidência de que a ingestão aguda de álcool suprime a concentração de testosterona é inconsistente, contudo, o consumo a longo prazo e a cirrose hepática associada, bem como a insuficiência hepática, têm sido consistentemente associadas a altos níveis de estrogénios.<sup>37</sup> Um estudo europeu multicêntrico mostrou que um consumo de álcool

superior a 10g/dia aumenta em 16% o risco de CMH.<sup>9,15</sup> Os homens que consomem mais do que 90g/dia têm uma probabilidade seis vezes maior de desenvolver a doença, quando comparado com os que ingerem uma quantidade inferior a 15g/dia.<sup>38</sup> Contudo, outros estudos epidemiológicos, incluindo alguns recentes, põem estes achados em dúvida.<sup>11,36</sup>

Com a exceção do consumo de álcool, os outros fatores dietéticos parecem desempenhar um papel marginal na etiologia do CMH, pois a evidência disponível para outros componentes é bastante escassa.<sup>9</sup>

## **2.4. Fatores Ocupacionais e Ambientais**

Os fatores ocupacionais e relacionados com o estilo de vida que afetem a produção de androgénios e o seu metabolismo também podem ser relevantes na etiologia do CMH. Várias condições que afetam o equilíbrio hormonal masculino têm sido associadas a um risco aumentado de CMH.<sup>39</sup>

As radiações ionizantes são um fator de risco bem conhecido para o desenvolvimento do CMM.<sup>3,40,41</sup> O risco parece ser semelhante em homens expostos a radiação com fins diagnósticos ou terapêuticos.<sup>3,10,15</sup> Existem evidências de um aumento da probabilidade de CMH

com a exposição repetida e prolongada a radiografias e a outras radiações de tórax e de áreas adjacentes.<sup>4,9,10</sup> Este aumento de risco pode ser observado 20-25 anos após exposição, com uma diminuição a partir de 30-40 anos após exposição a radiação.<sup>9,10,40</sup> No homem, há também evidência de um aumento do risco de 7-8 vezes em sobreviventes à explosão das bombas atómicas.<sup>3,15,40,42</sup>

A exposição ocupacional a temperaturas elevadas também tem sido associada a um aumento do risco do CMH presumivelmente por lesão testicular em consequência das altas temperaturas, que podem levar a níveis alterados de estrogénios e androgénios. Este aumento tem sido evidenciado em homens que trabalham em ambientes quentes, tais como: fornos, metalúrgicos, laminação, reparação de máquinas e fabrico de veículos automóveis.<sup>9,10,15,39,43</sup> Os homens com estas profissões podem também estar expostos a outros potenciais carcinogénicos, além das elevadas temperaturas, como hidrocarbonetos aromáticos policíclicos (HAP), óxido nítrico, nitrosaminas e gases de escape.<sup>9,10</sup> Os HAP podem ter uma ação cancerígena no tecido mamário feminino dada as propriedades lipofílicas destes compostos, que permitem uma elevada absorção e biotransformação no tecido adiposo mamário das mulheres.

Contudo, questiona-se se este mecanismo é relevante para o CMH, devido à baixa quantidade de gordura no tecido mamário masculino.<sup>44</sup>

Embora os estudos epidemiológicos evidenciem este conjunto de fatores como possíveis contribuintes para o CMH, os dados ainda são inconclusivos.<sup>4,41</sup>

### 3. Apresentação Clínica

O CMH raramente é diagnosticado em fase assintomática ou na ausência de sinais clínicos, dada a sua raridade, o que não justifica um plano de rastreio.<sup>3</sup>

A maior parte do tecido mamário nos homens está localizada na área subareolar.<sup>25</sup> A grande maioria dos CMH apresenta-se como um nódulo palpável, firme, indolor e com localização subareolar.<sup>3,4,9,13,16,25,31</sup> Embora este achado seja encontrado em 70-80% dos casos,<sup>3,15</sup> um nódulo no quadrante súpero-externo é a segunda localização mais comum<sup>25</sup>. Alguns doentes apresentam-se com outros sintomas, como nódulo doloroso, em cerca de 5%, e outras alterações mamilares, tais como retração (9%), hemorragia (6%) e ulceração (6%).<sup>3,4,9,13,15,16,31</sup> Em casos raros, apresentam-se com linfadenopatias axilares sem um nódulo mamário palpável.<sup>15,16,31</sup> Têm predileção pelo lado

esquerdo<sup>3,4,25,45</sup> e o envolvimento bilateral é raro, constituindo menos que 2% dos casos.<sup>3,4,13</sup>

Normalmente, o diagnóstico diferencial de um nódulo mamário no homem é feito com a ginecomastia, que pode atingir aproximadamente 30% dos homens saudáveis.<sup>4,31,45</sup> A mamografia pode ajudar a diferenciar estas duas patologias. O CMH geralmente tem localização subareolar, é excêntrico ao mamilo e tem bordos irregulares e espiculados. A ginecomastia aparece como uma área redonda ou triangular, de densidade aumentada e posicionada simetricamente na região retroareolar.<sup>25,45</sup> Para além da ginecomastia devem considerar-se outros diagnósticos, como abscesso mamário, metástases, lipomas e sarcomas.<sup>4,25,31</sup>

### 4. Diagnóstico

O diagnóstico do CMH habitualmente apresenta um atraso considerável em relação ao início dos sintomas. Num estudo de 1941, a média do atraso era de 29 meses; noutro estudo de 1995 era de 21 meses. Nos estudos mais recentes, o atraso desde o aparecimento dos sintomas ao primeiro contacto médico diminuiu para 6 a 10 meses.<sup>3,15,46</sup>

similares aos dos realizados nas mulheres e incluem história clínica, exame físico,

Os procedimentos para o diagnóstico do cancro da mama masculino são

exames de imagem e estudo anátomo-patológico.<sup>3,9,15,42</sup>

O primeiro exame na avaliação de um nódulo mamário suspeito no homem é a mamografia.<sup>4</sup> Este meio de diagnóstico é complementar do exame físico,<sup>47</sup> com uma sensibilidade de 92% e uma especificidade de 90%,<sup>3,4,9,15,47,48</sup> e ajuda a distinguir patologia maligna de benigna.<sup>4,31</sup> Apesar de os achados radiológicos sugestivos de malignidade incluírem nódulo excêntrico ao mamilo e as margens espiculadas,<sup>4</sup> as margens podem ser bem definidas e, por isso, qualquer lesão sólida exige investigação. As microcalcificações podem estar associadas com o CMH, mas são menos frequentes no homem do que na mulher.<sup>4,15,31,47</sup>

A ecografia mamária pode dar informação complementar da mamografia e é especialmente útil na avaliação dos gânglios da axila.<sup>3,31,45</sup> Na ecografia, o CMH apresenta-se caracteristicamente como uma massa sólida hipoecóica, com uma forma irregular e margens microlobuladas.<sup>7,15</sup>

Após a avaliação por meios de exames de imagem apropriados, qualquer massa sólida suspeita requer biópsia para confirmação histológica.<sup>4,24,45,47</sup> A biópsia pode ser por agulha fina ou grossa (*core*

biópsia), com preferência por esta última por ser um procedimento diagnóstico mais definitivo, permitindo caracterizar a presença ou não de invasão<sup>3,4,15</sup> e fazer estudos de recetores.

A maioria dos subtipos histológicos do CMM também pode ser observado nos homens, embora com uma distribuição diferente.<sup>4,8</sup> O tipo histológico de CMH mais comum é o carcinoma ductal invasivo sendo responsável por cerca de 85-90%,<sup>7-9,13,15,16,25</sup> uma vez que a mama masculina normalmente contém apenas ductos.<sup>49</sup> O carcinoma lobular invasivo é raro, sendo responsável por 1 a 1,5% dos cancros da mama entre os homens,<sup>3,4,7,9,25</sup> em contraste com os 10% encontrados nas mulheres.<sup>4,15</sup> A raridade deste subtipo histológico nos homens parece dever-se ao facto de o tecido mamário masculino ser rudimentar carecendo de lóbulos terminais, a menos que seja exposto a elevadas doses de estrogénio endógeno e/ou exógeno.<sup>3,4,9,13,15,25,45</sup> Nos homens 90% dos casos são carcinomas invasivos e 10% *in situ*.<sup>3,9</sup> O carcinoma ductal *in situ* também apresenta uma diferença na taxa de incidência em relação à mulher, sendo responsável por cerca de 20% dos cancros no homem e 10% na mulher.<sup>4,25</sup> Estão também descritos todos os outros subtipos histológicos em cancros da

mama masculino, como mucinoso, tubular, inflamatório e doença de Paget, mas em frequências baixas, similares às encontradas em mulheres.<sup>3</sup> Além dos tumores com origem no epitélio mamário podem surgir outros tipos histológicos, ainda que muito raros, como os sarcomas e o TCG.

Os meios de estadiamento no CMH são os mesmos que se utilizam para as mulheres com cancro da mama. A extensão da doença é estabelecida pela avaliação laboratorial, radiografia torácica, cintigrafia óssea e tomografia computadorizada do abdómen e da pélvis. O estágio do tumor é determinado pelo sistema de classificação TNM da *American Joint Committee on Cancer* que considera o tamanho do tumor, o envolvimento dos gânglios linfáticos e a existência de metástases à distância. O CMH tende a ser diagnosticado num estágio mais avançado, com cerca de 40% nos estádios III/IV.<sup>3,4,9,15,41,50</sup>

#### 4.1. Tumor de Células Granulares

O TCG foi mencionado pela primeira vez por Weber, em 1854, tendo sido totalmente descrito em 1926 por Abrikossof.<sup>17,18,51</sup> A origem deste tumor é incerta e controversa. Inicialmente acreditava-se que se originavam a partir de células do músculo estriado devido às

semelhanças com as células miogénicas, denominando-se mioblastoma. Contudo, evidências imunohistoquímicas sugerem que provavelmente não terão origem nas células musculares dada a negatividade para a alfa-actina do músculo liso.<sup>17</sup> Entretanto, outros estudos apontam para uma derivação das células de Schwann dada a positividade do tumor para a proteína S-100 e das semelhanças ultraestruturais entre as células tumorais e as células de Schwann.<sup>19,21,51-54</sup>

O TCG pode iniciar-se no tecido subcutâneo, intradérmico ou submucoso mas também pode ocorrer em qualquer parte do corpo, como sistema nervoso, trato gastrointestinal, sistema urinário, sistema reprodutivo e brônquios.<sup>21</sup> Contudo, as regiões da cabeça/pescoço, parede torácica e membros superiores são os três locais mais comumente afetados.<sup>17,18</sup> Os TCG da mama são muito raros<sup>52,54</sup> e correspondem a aproximadamente 5-6%<sup>18,53-55</sup> de todos os casos de TCG<sup>17,56</sup> e são responsáveis por cerca de 1:1000 casos de cancro da mama.<sup>17,52,55,56</sup> Estão descritos em idades variando entre os 11 meses e os 85 anos.<sup>21</sup> Contudo, ocorrem mais frequentemente entre os 30-60 anos,<sup>17,19,20,52</sup> com a maioria dos casos relatados em mulheres Afro-Americanas<sup>17,19,20,53-56</sup> e numa razão



mulher:homem de 2-3:1.<sup>19,21</sup> Apesar da predominância em mulheres pré-menopáusicas, ainda não está comprovada uma associação direta dos estrogénios e progesterona na etiologia do TCG.<sup>21,54</sup>

A maioria dos TCG é benigno estando relatado cerca de 2% com comportamento maligno (localmente agressivos ou com metástases à distância). Os malignos são mais frequentes nos tecidos moles das coxas e mais raros na área da cabeça/pescoço.<sup>18,20,21,51,53,55</sup> As características de malignidade incluem grandes massas<sup>53</sup> com crescimento rápido associadas a linfadenopatia, invasão local, metastização (pulmão, fígado, osso)<sup>56</sup> e margens irregulares. Estes achados não devem ser usados isoladamente para avaliar a malignidade.<sup>17</sup> Dadas as dificuldades em distinguir os TCG benignos dos malignos, em 1998, Fanburg-Smith *et al.* propuseram seis critérios histológicos de atipia ou malignidade: aumento do *ratio* núcleo-citoplasma, pleomorfismo nuclear, necrose, movimentação das células tumorais, núcleo vesicular com nucléolo proeminente e mais de 2 mitoses numa ampliação 10x. Baseados nestes critérios os TCG dividem-se em benignos (sem nenhum critério ou com pleomorfismo

focal), atípicos (1-2 critérios) e malignos (3-6 critérios).<sup>19,20,57</sup>

Ao contrário dos cancros da mama epiteliais, que mostram uma predisposição pelo quadrante súpero-externo, o TCG da mama ocorre mais frequentemente no quadrante súpero-interno, parecendo esta distribuição corresponder à área de inervação da pele da mama pelo nervo supraclavicular.<sup>17,53,54</sup> Ao exame físico da mama, apresentam características similares aos outros tipos de cancro da mama, como uma massa palpável indolor, móvel e firme. Podem causar retração e ulceração da pele sobrejacente e estarem fixos à fáscia do músculo peitoral devido ao seu padrão de crescimento infiltrativo.<sup>17,53-56</sup> Geralmente apresentam-se como uma lesão solitária unilateral, mas também estão descritas múltiplas lesões na mama e noutras partes do corpo.<sup>56</sup>

A aparência destes tumores nas técnicas de imagem tradicionais é semelhante à dos outros carcinomas da mama. Na mamografia os TCG da mama podem ter uma apresentação variável, desde massas redondas bem circunscritas a massas espiculadas e as microcalcificações são raras. Os achados ecográficos são também amplamente variáveis incluindo textura heterogénea, margem indistinta, reforço acústico



posterior, bem como características de benignidade com margens bem delimitadas.<sup>17,53,54,56</sup> O melhor exame de imagem para caracterização é a ressonância magnética. Os TCG benignos, em ponderação T1, são iso-intensos ou mais brilhantes que o músculo, redondos ou ovais, superficiais e com tamanho inferior a 4 cm. Em ponderação T2, o sinal da parte central da lesão é classicamente iso-intensa ao músculo ou supressor de gordura, com alto sinal perifericamente. O TCG maligno invade estruturas adjacentes ou apresenta características de intensidade de sinal frequentemente encontradas noutras neoplasias malignas.<sup>58</sup>

O diagnóstico definitivo baseia-se na análise histológica.<sup>53,55</sup> Esta faz-se por citologia aspirativa, *core* biópsia ou biópsia excisional, que é o exame *gold standard*.<sup>17</sup>

Histologicamente apresentam-se não encapsulados e as células podem estar agrupadas em cordões e ninhos infiltrando o tecido conjuntivo adjacente. As células têm forma poligonal e núcleos em posição central rodeados por um citoplasma eosinofílico granular abundante.<sup>18,19,21,53,54</sup> A sua aparência histológica é particular assim como o perfil imunohistoquímico, pois revelam positividade para a proteína S-100 e para

o CD68, que é uma característica distintiva dos TCG dada a sua abundância em fagolisossomas.<sup>17</sup>

## 5. Tratamento

Em geral, o tratamento do CMH deve ser orientado pelo estágio da doença, o estado de saúde global e idade do doente e a presença de recetores hormonais HER-2.<sup>31</sup>

As recomendações para o tratamento do CMH não são assentes em estudos clínicos em homens, dada a raridade da doença, mas baseiam-se frequentemente nas recomendações para o tratamento do CMM.<sup>3,4,8,22,31,59</sup>

### 5.1. Cirurgia

A cirurgia é a pedra basilar do tratamento do CMH.<sup>9</sup> Antes de 1970, tal como na mulher, o procedimento cirúrgico padrão recomendado era a mastectomia radical. Contudo, a cirurgia radical tem sido progressivamente substituída por técnicas menos invasivas, tais como a mastectomia simples ou a radical modificada, de acordo com a extensão da lesão, já que esses novos procedimentos são equivalentes em termos de recorrência local e sobrevivência.<sup>3,4,30,31,46,59</sup> A cirurgia conservadora não é habitualmente considerada nos homens com cancro da mama num estágio precoce, ao contrário

das mulheres, dada a escassez de parênquima mamário, localização retroareolar e maior tendência a infiltrar a parede torácica.<sup>4,9,60</sup>

A avaliação cirúrgica dos gânglios axilares é uma parte essencial da terapêutica primária e também sofreu alterações ao longo do tempo.<sup>4,9,61</sup> A partir do momento em que o envolvimento dos gânglios axilares foi considerado um fator de prognóstico relevante no CMH tal como no CMM, o esvaziamento axilar passou a ser realizado como parte integrante do tratamento primário. Esta técnica está associada a várias complicações tardias, como: linfedema, parestesias e redução da mobilidade do membro superior.<sup>9,59</sup> Apesar de o esvaziamento axilar ainda ser considerado o tratamento recomendado para doentes com gânglios axilares clinicamente positivos, a biópsia do gânglio sentinela surgiu como uma abordagem padrão para os que têm gânglios axilares clinicamente negativos.<sup>62</sup> Os estudos constataram que a utilização desta nova técnica prevê com segurança o envolvimento dos gânglios axilares, evitando disseções maiores e melhorando a qualidade de vida, já que evitava as complicações associadas ao esvaziamento axilar. A pesquisa do gânglio sentinela deve ser considerada como um componente da abordagem

cirúrgica em homens com cancro da mama e está indicada em doentes com tumores inferiores a 2,5 cm e sem evidência clínica de envolvimento ganglionar axilar, segundo a *European Institute of Oncology at Milan*.<sup>3,9,15,22,31,61</sup>

## 5.2. Radioterapia

As indicações para radioterapia adjuvante no CMH não estão tão bem definidas como para o CMM.<sup>4,42,45</sup> As recomendações nos homens são similares às das mulheres, estando indicada após mastectomia em casos com margens positivas, tumores grandes (> 5 cm), extensão tumoral à pele, aréola ou grande músculo peitoral. O envolvimento ganglionar, multifocalidade, alta taxa de proliferação e alto grau, que são fatores de risco para recorrência local, também são fortes recomendações para radioterapia adjuvante.<sup>3,4,15,30,31,41,42,59</sup> A irradiação deve englobar a parede torácica, que inclua a cicatriz da cirurgia, a pele e o músculo subjacente, e as regiões ganglionares da axila, supraclaviculares e cadeia mamária interna.<sup>15</sup>

A radioterapia adjuvante tem sido usada mais em homens do que em mulheres dado o CMH geralmente se apresentar num estágio localmente mais avançado e ser biologicamente mais agressivo.<sup>3,15,31</sup> Estas características

contribuem para que a recorrência local após cirurgia radical seja elevada.<sup>9</sup> A radioterapia pós-cirurgia parece ser efetiva na prevenção de recorrência local, mas a maior parte dos estudos não mostrou benefício na sobrevivência global.<sup>4,9,15,30,31,41,59</sup>

### 5.3. Quimioterapia

De um modo geral, a estratégia de tratamento dos CMH é similar à das mulheres. Apesar, de os benefícios da quimioterapia adjuvante no tratamento do CMM estarem bem estabelecidos, o seu papel nos homens ainda não está claro.<sup>15,22,45,63</sup> A baixa incidência de CMH limita a avaliação da eficácia da quimioterapia adjuvante nesta população.<sup>25</sup> Os dados publicados, apesar de limitados, sugerem um benefício semelhante em homens e mulheres.<sup>15,22,45,63</sup>

Existem várias opções de quimioterapia, sendo os esquemas mais estudados: ciclofosfamida, metotrexato e fluorouracilo (CMF), 5-fluorouracilo, epirrubicina e ciclofosfamida (FEC) e epirrubicina e ciclofosfamida (EC).<sup>22,31</sup>

Num estudo que envolveu 24 homens com cancro da mama (estádio II) que foram submetidos à terapêutica com CMF no *National Cancer Institute* verificou-se uma taxa de sobrevivência

aos 5 anos superior a 80%. Outros estudos também mostraram uma redução da recorrência e uma melhoria da sobrevivência em doentes tratados com quimioterapia adjuvante.<sup>4,9,15,22,45</sup>

Segundo o *Early Breast cancer Trialist Collaborative Group* (ABCTCG) a quimioterapia adjuvante deve ser proposta a homens jovens (idade inferior a 70 anos), com tumores superiores a 1 cm, envolvimento ganglionar axilar e recetores de estrogénio negativos.<sup>3,4,15,22,31,42,45</sup>

### 5.4. Terapia dirigida ao alvo

O trastuzumab é um anticorpo monoclonal dirigido aos recetores HER2 com eficácia provada na terapêutica adjuvante e da doença metastizada no CMM que apresentam expressão de recetores HER-2.

Os dados do seu uso no CMH são escassos. Como é eficaz em mulheres com cancro da mama HER-2 positivo deve também ser considerado no tratamento em homens com cancro da mama de alto risco HER-2 positivo.<sup>3,4,9,15,41</sup>

### 5.5. Hormonoterapia

Os cancros da mama com recetores hormonais positivos são estimulados a proliferar pelos estrogénios. O bloqueio

destes recetores ou a diminuição dos estrogénios leva à sua regressão.<sup>64</sup>

Os CMH são mais frequentemente recetores de estrogénio positivos (mais de 90%) vs 60-70% nas mulheres.<sup>65</sup> A maioria é sensível à terapêutica hormonal, estando mais estudados os agentes antiestrogénios (tamoxifeno), mas os inibidores da aromatase (IA) também parecem ser eficazes embora os estudos sejam escassos.<sup>26</sup>

O tamoxifeno é considerado o tratamento hormonal *standard* do CMH, já que está melhor estudado.<sup>4-6,15,22</sup>

Nas mulheres com cancro da mama recetores hormonais positivos, o tamoxifeno aumenta a sobrevida<sup>3</sup> quer como terapêutica adjuvante quer na doença metastizada. Embora não haja estudos clínicos randomizados que avaliem o uso do tamoxifeno nos homens, existem vários estudos retrospectivos que avaliaram a sua eficácia na doença metastática e como tratamento adjuvante, associando-se a uma diminuição da recorrência e da taxa de mortalidade.<sup>3,4,9,31,49,59</sup> Ribeiro *et al* compararam 39 homens com cancro da mama no estágio II/III que receberam tamoxifeno durante 1-2 anos com um grupo de controlo que foram submetidos apenas a mastectomia. Verificaram que a taxa de sobrevivência aos 5 anos foi de 61% e 44%, respetivamente e que a taxa

livre de doença aos 5 anos foi de 56% e 28%, respetivamente.<sup>66</sup> Outros estudos corroboram estes resultados sugerindo que o tamoxifeno deve ser parte integrante do tratamento.

Os estudos clínicos em mulheres com cancro da mama têm mostrado que a duração ideal do tratamento adjuvante com tamoxifeno é de 5 anos, assim os resultados relativos aos homens podem estar subestimados, já que estes, geralmente, receberam esta medicação por um período máximo de 2 anos.<sup>3,4,9,15</sup>

A tolerância do tamoxifeno é menor nos homens do que nas mulheres, apresentando como principais efeitos laterais: trombose venosa profunda, diminuição da libido, impotência, aumento de peso, alterações de humor e sintomas vasomotores.<sup>4,5,9,22,26,45,67</sup> Estes efeitos laterais são responsáveis pela descontinuação do tratamento em cerca de 21% dos homens, que é uma percentagem superior aos 4-7% relatados nas mulheres.<sup>4</sup>

Os IA são amplamente usados no tratamento do CMM pós-menopáusicas, mas a sua eficácia no tratamento do CMH ainda não está completamente esclarecida.

Nas mulheres pré-menopáusicas a maioria dos estrogénios (60%) são produzidos centralmente nos ovários,

independentemente da atividade da aromatase. Com a cessação da função ovárica as glândulas adrenais juntamente com o tecido periférico passam a ter um papel *major* na produção das hormonas sexuais. Nos homens, 80% dos estrogénios circulantes é produzido a partir dos androgénios pela via da aromatização e apenas 20% centralmente, independente da aromatase, nos testículos.<sup>64</sup> Doyen *et al* demonstraram que a inibição da aromatase conduz a uma diminuição dos níveis de estrogénio nos homens com cancro da mama, no entanto, esses níveis ainda são detetáveis ( $\geq 20$  pmol/L) em alguns doentes. Nas mulheres pós-menopáusicas, o anastrozole, letrozole ou exemestano (IA de terceira geração) causam uma supressão de 80-90% dos níveis de estrogénios, tornando-os indetetáveis.<sup>64</sup> Além disso, há estudos que mostram que o tratamento com estes fármacos no homem causa um aumento da LH e da FSH, o que aumenta a síntese de testosterona testicular e, consequentemente, os níveis desta hormona.<sup>68</sup>

Embora, os IA pareçam ter alguma atividade no CMH, esta modalidade de tratamento ainda é limitada devido à elevada quantidade de estrogénios circulantes que são independentes da aromatase.<sup>64,65,69</sup> No entanto, nos homens

com doença metastática ou com contraindicação para o tamoxifeno, os IA podem ser utilizados apesar de os dados que suportam esta abordagem serem escassos.<sup>41</sup>

## 6. Tratamento do tumor de células granulares

Os TCG malignos são muito raros e os poucos casos descritos não permitem definir a melhor abordagem terapêutica. É necessário que a comunidade médica descreva estes casos ou crie uma base de dados para se encontrar uma abordagem uniforme e assim estabelecer o melhor tratamento.

A abordagem terapêutica dos TCG com características benignas baseia-se na excisão cirúrgica com margens negativas, sendo considerado um tratamento curativo. Contudo, estão descritos resultados favoráveis com margens positivas.<sup>17,18,20,55</sup>

O número reduzido de TCG malignos condiciona o desenvolvimento de uma estratégia de tratamento *standard*. A sua terapêutica deve incluir para além da excisão cirúrgica com margens negativas, o esvaziamento axilar ou a biópsia do gânglio sentinela.<sup>17,18,20</sup> O papel da quimioterapia e da radioterapia ainda é discutível, embora a maioria dos estudos descreva uma resposta fraca e desfavorável a estas duas modalidades

terapêuticas.<sup>20</sup> Os casos descritos na literatura mostram que os recetores hormonais não existem nas células granulares,<sup>70</sup> o que torna a hormonoterapia uma abordagem terapêutica pouco viável. Alguns autores recomendam um seguimento anual para diagnosticar recidiva local, que habitualmente precede a doença metastática.<sup>18,20</sup>

## 7. Prognóstico

Os fatores de prognóstico no CMH são semelhantes aos das mulheres. Os mais importantes são: envolvimento dos gânglios axilares, tamanho do tumor, grau de diferenciação, recetores hormonais e invasão linfocascular.<sup>3,4,15,31</sup> A mortalidade nos homens com cancro da mama é 40% maior naqueles com tamanho  $\geq 2\text{cm}$  e 50% superior nos que têm envolvimento ganglionar.<sup>3,4,31</sup> O maior número de gânglios axilares envolvidos está associado a um pior prognóstico.<sup>4</sup>

Como nas mulheres, os homens de raça negra com cancro da mama têm pior prognóstico do que os caucasianos.<sup>4</sup>

O CMH associado às mutações *germeline* nos genes BRCA2 é também indicativo de prognóstico menos favorável. Kwiatowska *et al* verificaram que a taxa de sobrevivência aos 5 anos dos homens com a mutação era de 28%

comparativamente aos 67% nos que não apresentavam essa mutação.<sup>4,15</sup>

O CMH foi desde sempre considerado uma doença agressiva com pior prognóstico do que o das mulheres. Contudo, os estudos mais recentes mostraram que quando os homens e as mulheres são emparelhados quanto à idade e ao estadiamento dos tumores, apresentam um prognóstico similar. O sexo isoladamente não constitui um fator de mau prognóstico.<sup>4</sup> A menor taxa de sobrevivência global nos homens é devido à idade média de diagnóstico mais tardia e ao estágio da doença mais avançada.<sup>3,4,15</sup>

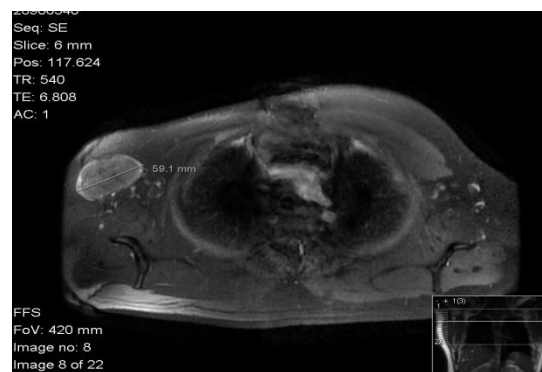
A sobrevivência global aos 5 anos é de 40-65%, mas quando os doentes são agrupados pelo estadiamento é de 75-100% para o estágio I, 50-80% para o II e 30-60% para o estágio III.<sup>3,15</sup>

## CASO CLÍNICO

Doente do sexo masculino, 36 anos, sem história familiar de cancro e sem outros fatores de risco para cancro. Em julho de 2010, ao autoexame detetou massa palpável indolor na mama direita.

Ao exame físico, palpava-se massa sólida, firme, indolor na região mamária direita, sem outras alterações, nomeadamente da pele, mamilo ou adenopatias axilares. A ecografia mamária mostrou lesão nodular

hipoecóica heterogénea, de contornos irregulares, com atenuação acústica posterior medindo 47x35mm associada a densificação do tecido mamário e tecido cutâneo adjacente. Realizou TC, que mostrou massa sólida heterogénea irregular com 5cm na mama direita. Fez *core* biópsia que revelou tumor de células granulares com características benignas (neoplasia constituída por células de núcleos hipercromáticos, redondos a ovais, com citoplasma amplo, eosinofílico e granular dispostas em toalha, no seio de um estroma denso e colagenizado. Pleomorfismo nuclear discreto e índice mitótico de 1mitose/10 HPF, sem foco de necrose; o estudo imunohistoquímico revelou positividade para S100 e CD68). Fez mastectomia e o exame anátomo-patológico revelou tumor de células granulares maligno (neoplasia com 7x5,7x4cm; padrão de crescimento multinodular, de limites infiltrativos, núcleo arredondado e hipercromático, nucléolo evidente e citoplasma amplo, granular e eosinofílico. Nalgumas áreas, as células neoplásicas apresentavam aumento da razão núcleo-citoplasma, disposição em toalha, padrão fascicular, pleomorfismo nuclear marcado e índice mitótico de 10 mitoses/10 HPF, sem áreas de necrose), com margens negativas.



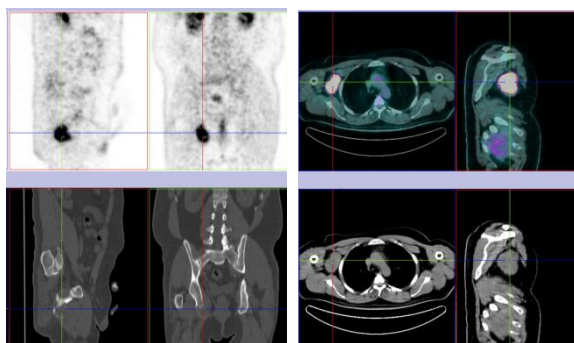
**Figura 1: Imagem da RM:** Recidiva na axila direita com 5 cm.

Passado 5 meses surge nódulo volumoso doloroso na axila direita. Fez citologia aspirativa que confirmou metastização. A RMN (figura 1) da axila direita revelou adenopatia axilar com 6,8x3,6x5,9 cm e outras de pequenas dimensões não ultrapassando os 1,5 cm. A PET-CT (figura 2) mostrou hiperfixação ao nível da axila direita, ilíaco esquerdo, 6º arco costal e ísquion direitos, sugestivos de metastização. Fez esvaziamento axilar à direita e a histologia confirmou recidiva num conglomerado ganglionar com 8x6x3,5 cm de diâmetro e em dois gânglios com diâmetro máximo de 3,5 cm. Fez radioterapia paliativa dos locais de metastização óssea para controlo da dor e bifosfonatos (pamidronato).

Passado cerca de um ano há reaparecimento da dor na região torácica, diminuição da força muscular e da sensibilidade dos membros inferiores. A RM da coluna vertebral mostrou



metastização óssea difusa com achatamento dos corpos vertebrais de D3, D6 e D7 com discreto recuo de muro vertebral posterior que indentava o espaço subaracnoideu.



**Figura 2:** Imagem de PET-TC: Hiperfixação na axila direita e ísquion direito sugestivos de metastização.

A PET-CT revelava hiperfixação na articulação sacro-ilíaca esquerda, ísquion direito, vertente lateral e anterior de alguns arcos costais esquerdos e 4º arco costal direito. Fez radioterapia para controlo da dor na coluna vertebral. Um mês após iniciou quimioterapia com doxorrubicina. Após 2 ciclos como não havia melhoras suspendeu. Passa a ser seguido na unidade de cuidados paliativos do IPO-Porto, vindo a falecer em setembro de 2012 na sequência da evolução da doença.

## DISCUSSÃO

O TCG é uma entidade rara, que é mais frequente na região da cabeça/pescoço, parede torácica e membros superiores, localizando-se

ocasionalmente na mama. A ocorrência de TCG na mama nos homens é extremamente rara observando-se a maioria nas mulheres de raça negra entre os 30-60 anos. Geralmente estes tumores apresentam características benignas, mas existem casos descritos de tumores malignos. Não existem recomendações uniformes para o seu tratamento, contudo a pouca literatura existente mostra que se baseia na cirurgia com margens negativas e sem ou com esvaziamento axilar, dependendo tratar-se de um tumor benigno ou maligno, respetivamente. Dada a raridade destes tumores, não há evidência para tratamentos adjuvantes.

O caso clínico descrito é de um tumor de células granulares maligno, de acordo com os critérios de malignidade (pleomorfismo nuclear, 10 mitoses/10HPF, aumento da razão núcleo/citoplasma e núcleo com nucléolo proeminente), agressivo com metastização precoce após tratamento local potencialmente curativo num homem jovem (36 anos). A abordagem terapêutica baseou-se na excisão cirúrgica com margens negativas. Contudo, é discutível se também deveria ter realizado a pesquisa do gânglio sentinela ou mesmo o esvaziamento axilar. Não existe evidência da utilidade da terapêutica sistémica adjuvante. Na



recidiva realizou-se cirurgia da axila para melhorar a qualidade de vida. Como está descrito na literatura mostrou-se resistente à quimioterapia e radioterapia.

## CONCLUSÃO

O CMH é uma doença rara, embora a sua incidência esteja a aumentar. Tem muitas semelhanças com o carcinoma da mama na mulher, mas existem algumas características distintas que devem ser valorizadas.<sup>4,15,45</sup>

Existem vários fatores de risco associados, dos quais se salienta os desequilíbrios hormonais, síndrome de Klinefelter ou uma história familiar de cancro da mama. O risco parece ser maior nos homens portadores de mutações no gene BRCA2 do que no BRCA1.<sup>4,45</sup>

A idade de diagnóstico nos homens é mais tardia do que nas mulheres e geralmente é detetado num estágio mais avançado. Como nas mulheres, o carcinoma ductal invasivo é o subtipo histológico mais frequente. O CMH tem maior positividade para os recetores de estrogénio e progesterona e menor sobreexpressão de HER-2 do que o CMM. Embora a cirurgia seja considerada o tratamento base, o tratamento hormonal, sobretudo à base de tamoxifeno, é a abordagem terapêutica adjuvante recomendada para a maioria dos cancros da mama.<sup>45</sup>

As recomendações para o tratamento do CMH são baseadas em estudos retrospectivos ou extrapoladas dos estudos de CMM, contudo é necessário ter em conta que existem algumas diferenças entre os dois, como: a idade de diagnóstico mais tardia, o estágio da doença mais avançada, a maior frequência de carcinoma ductal invasivo e a maior positividade de recetores hormonais.

Estudos prospetivos e colaborações a nível nacional e internacional são necessários para melhorar a abordagem e o prognóstico do CMH. É imperativo que embora sendo uma doença rara nos homens, estes devem estar consciencializados da sua existência, não protelando a procura de cuidados médicos à menor suspeita. Adicionalmente, é também crucial que os médicos perante qualquer massa na região mamária do homem incluam o cancro da mama nos diagnósticos diferenciais.

Os tumores de células granulares são uma patologia muito rara que ainda se desconhece as verdadeiras células de origem, podem aparecer em vários locais do corpo, geralmente têm um comportamento benigno, mas uma pequena percentagem são malignos.

Ainda não existem recomendações sobre a melhor abordagem terapêutica do TCG maligno pelo que é necessário que a comunidade científica e médica junte esforços para criar uma base de dados para reunir o maior número de casos com uma abordagem uniforme a fim de tirar conclusões sobre a melhor terapêutica.

## BIBLIOGRAFIA

- 1 Macedo A, Andrade S, Moital I, Moreira A, Pimentel FL, Barroso S, et al. Perfil da doença oncológica em Portugal. Racional, objetivos e metodologia-estudo perfil. *Ata Med Port* 2008; 21:329-334
- 2 Devita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. Devita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology, 9<sup>th</sup> edition. 2011, Lippincott Williams & Wilkins
- 3 Moura da Silva LL, Toscani NV, Graudenz MS. Câncer de mama masculino: uma doença diferente? *Rev Bras Mast.* 2008 Out-Dez; 18(4):165-170
- 4 Gómez-Raposo C, Tévar FZ, Moyano MS, Gómez ML, Casado E. Male breast cancer. *Cancer Treat Rev.* 2010 Feb
- 5 Cutuli B, Le-Nir CCS, Serin D, Kirova Y, Gaci Z, Lemanski C, et al.

## AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Doutor Franklim Marques e à Dr.<sup>a</sup> Carolina Monteiro toda a cooperação, dedicação e empenho na realização deste trabalho.

À D. Georgina Dantas pela colaboração e disponibilidade no fornecimento de informação para o caso clínico ilustrado.

Male breast cancer. Evolution of treatment and prognostic factors. Analysis of 489 cases. *Crit Rev Oncol/Hematol* 2009

6 Korde LA, Zujewski JO, Kamin L, Giordano S, Domchek S, Anderson WF, et al. Multidisciplinary meeting on male breast cancer: Summary and research recommendations. *Journal of Clinical Oncology* 2010 April; 28(12):2114-2122

7 Mathew J, Perkins GH, Stephens T, Middleton LP, Yang W. Primary breast cancer in men: clinical, imaging, and pathologic findings in 57 patients. *AJR* 2008; 191:1631-1639

8 Yoney A, Kucuk A, Unsal M. Male breast cancer: a retrospective analysis. *Cancer/Radiothérapie* 2009; 13:103-107

9 Ottini L, Palli D, Rizzo S, Federico M, Bazan V, Russo A. Male breast

cancer. Crit Rev Oncol/Hematol 2009 April

10 Weiss JR, Moysich KB, Swede H. Epidemiology of male breast cancer. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention 2005; 14:20-26

11 Brinton LA, Richesson DA, Gierach GL, Lacey JV, Park Y, Hollenbeck AR, et al. Prospective evaluation of risk factors for male breast cancer. J Natl Cancer Inst 2008; 100:1477-1481

12 Thomas DB, Jimenez LM, McTieman A, Rosenblatt K, Stalsberg H, Stemhagen A, et al. Breast cancer in men: risk factors with hormonal implications. American Journal of Epidemiology 1992; 135(7):734-748

13 Onami S, Ozaki M, Mortimer JE, Pal SK. Male breast cancer: Na update in diagnosis, treatment and molecular profiling. Maturitas 2010; 65: 308-314

14 Anderson WF, Devesa SS. In situ male breast carcinoma in the surveillance, epidemiology, and end results database of the national cancer institute. Cancer 2005; 104(8): 1733-1741

15 Fentiman IS, Fourquet A, Hortobaygi GN. Male breast cancer. Lancet 2006; 367 (9510): 595-604

16 Schneider S, Sariego J. Male breast cancer presenting as an axillary mass: a case report and literature review. Southern Medical Journal 2009; 102(7)

17 Brown AC, Audisio RC, Regitnig P. Granular cell tumour of the breast. Surgical Oncology 2011; 20: 97-105

18 Qureshi NA, Tahir M, Carmichael AR. Granular cell tumour of the soft tissues: a case report and literature review. Int Sem Surg Onc 2006; 3:21

19 Nasser H, Danforth RD, Sunbuli M, Dimitrijevic O. Malignant granular cell tumor: case report with a novel karyotype and review of the literature. Annals of Diagnostic Pathology 2010; 14:273-278

20 Nasser H, Ahmed Y, Szpunar SM, Kowalski PJ. Malignant granular cell tumor: a look into the diagnostic criteria. Pathology-Research and Practice 2011; 207:164-168

21 Avelar RL, Santos TS, Falcão PGCB, Antunes AA, Andrade ESS. Tumor de células granulares em língua: relato de caso. Rev Cir Traumatol Buco-Maxilo-fac 2010; 10(1):39-42

22 Pant K, Dutta U. Understanding and management of male breast cancer: a critical review. Med Oncol 2008; 25:294-298

- 23 Muallaoglu S, Ozdemir E, Kutluay L. Intracystic papillary carcinoma of the breast in a male patient: a case report. *Case Rep Med* 2012 October
- 24 Robinson JD, Metoyer KP, Bhayani N. Breast cancer in men: a need for psychological intervention. *J Clin Psychol Med Settings* 2008; 15:134-139
- 25 Harris JR, Lippman ME, Morrow M, Osborne CK. Breast male cancer. In: *Diseases of the breast*, 4ed.2010; Lippincott Williams & Wilkins. Philadelphia, USA
- 26 Pemmaraju N, Munsell MF, Hortobagyi GN, Giordano SH. Retrospective review of male breast cancer patients: analysis of tamoxifen-related side-effects. *Annals of Oncology* 2012; 23:1471-1474
- 27 Muller AC, Gani C, Rehm HME, Eckert F, Bamberg M, Hehr T, et al. Are there biologic differences between male and female breast cancer explaining inferior outcome of men despite equal stage and treatment?! *Strahlenther Onkol* 2012 March
- 28 Niewoehner CB, Schorer AE. Gynaecomastia and breast cancer in men. *BMJ* 2008; 336: 709-713
- 29 Iredale R, Brain K, Williams B, France E, Gray J. The experiences of men with breast cancer in the United Kingdom. *European Journal of Cancer* 2006; 42: 334-341
- 30 Sorensen HT, Friis S, Olsen JH, et al. Risk of breast cancer in men with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93:231-233
- 31 Landero J, Toulouei K, Glick BP. Invasive Ductal Breast Carcinoma Underneath a Lipoma in a Male Patient. *The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 2012; 5(10)
- 32 Hoang SS, Ziogas A, Culver HA. Risk of second primary cancer in men with breast cancer. *Breast Cancer Research* 2007; 9(1)
- 33 Auvinen A, Curtis RE, Ron E. Risk of Subsequent Cancer Following Breast Cancer in Men. *Journal of the National Cancer Institute* 2002; 94(17)
- 34 Vodusek AL, Novakovic S, Stegel V, Jereb B. Genotyping of BRCA1, BRCA2, p53, CDKN2A, MLH1 and MSH2 genes in a male patient with secondary breast cancer. *Radiol Oncol* 2011; 45(4): 296-299
- 35 Ottini L, Masala G, D'Amico C, Manchini B, Saieva C, Aceto G, et al. BRCA1 and BRCA2 Mutation Status and

Tumor Characteristics in Male Breast Cancer: A Population-based Study in Italy. *Cancer Research* 2003; 63:342–347

36 Brinton LA, Carreon D, Gierach GL, McGlynn KA, Gridley G. Etiologic Factors for Male Breast Cancer in the U.S. Veterans Affairs Medical Care System Database. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 January; 119(1): 185-192

37 Bahnsen M, Gluud C, Johnsen SG, Bennett P, Svenstrup S, Micic S, Dietrichson O, et al. Pituitary-testicular function in patients with alcoholic cirrhosis of the liver. *European Journal of Clinical Investigation* 1981; 11(6): 473-479

38 Guenel P, Raskmark P, Andersen JB, Lynge E. Incidence of cancer in persons with occupational exposure to electromagnetic fields in Denmark. *Br J Ind Med* 1993;50:758-64

39 P Cocco, L Figgs, M Dosemeci, R Hayes, M S Linet, A W Hsing. Case-control study of occupational exposures and male breast cancer. *Occup Environ Med* 1998;55: 599-604

40 Ron E, Ikeda T, Preston DL, Tokuoka S. Male Breast Cancer Incidence Among Atomic Bomb Survivors. *Journal of the National Cancer Institute* 2005; 97(8)

41 Ruddy KJ, Winer EP. Male breast cancer: risk factors, biology, diagnosis, treatment, and survivorship. *Annals of Oncology* 2013

42 Otto F. Male breast cancer – neglected tumour. *Eur J Cancer* 2011; 47(3): 340-341

43 Pollán M, Gustavsson P, Floderus B. Breast Cancer, Occupation, and Exposure to Electromagnetic Fields Among Swedish Men. *American Journal of Industrial Medicine* 2001; 39:276-285

44 Labreche FP, Goldberg MS. Exposure to organic solvents and breast cancer in women: a hypothesis. *Am J Ind Med* 1997; 32:1-14

45 Giordano SH. A Review of the Diagnosis and Management of Male Breast Cancer. *The Oncologist* 2005, 10:471-479.

46 Goss PE, Reid C, Pintilie M, Lim R, Miller N. Male Breast Carcinoma: A Review of 229 Patients Who Presented to the Princess Margaret Hospital during 40 Years: 1955-1996. *Cancer* 1999; 85(3)

47 Evans GFF, Appelbaum AH, Schumpert TD, Levy KR, Amirkhan RH, Cambell TJ, et al. The diagnostic accuracy of mammography in the evaluation of male breast disease. *The*

American Journal of Surgery 2001; 181: 96-100

48 Patterson SK, Helvie MA, Aziz K, Nees AV. Outcome of Men Presenting with Clinical Breast Problems: The Role of Mammography and Ultrasound. The Breast Journal 2006; 12(5): 418–423

49 Zhou FF, Xia LP, Guo GF, Wang X, Yuan ZY, Zhang B, et al. Changes in therapeutic strategies in Chinese male patients with breast cancer: 40 years of experience in a single institute. The Breast 2010; 19: 450-455

50 Hill TD, Khamis HJ, Tyczynski JE, Berkel HJ. Comparison of Male and Female Breast Cancer Incidence Trends, Tumor Characteristics, and Survival. Ann Epidemiol 2005; 15: 773–780

51 Papalas JA, Wylie JD, Dash RC. Recurrence risk and margin status in granular cell tumors of the breast. Arch Pathol Lab Med 2011; 135: 890-895

52 Sempere FV, García A, Froufe A, Corell E, Ruiz F, Mayordomo F. Tumor de células granulares de piel mamaria: estudio morfológico de dos casos mostrando inmunorreactividad frente  $\alpha$ -inhibina. Rev Esp Patol 2003; 36(4): 433-440

53 Adeniran A, Al-Ahmadie H, Mahoney MC, Smith TMR. Granular Cell Tumor of the Breast: A Series of 17 Cases and Review of the Literature. The Breast Journal 2004; 10(6): 528–531

54 Patel HB, Leibman AJ. Granular Cell Tumor in a Male Breast: Mammographic, Sonographic, and Pathologic Features. Journal of Clinical Ultrasound 2013; 41(2): 119-121

55 Mariscal A, Perea RJ, Castellá E, Rull M. Granular Cell Tumor of the Breast in a Male Patient. AJR 1995; 165: 63-64

56 Kim EY, Kang DK, Kim TH, Jung YS, Kim KS, Yim H. Granular Cell Tumor of the Male Breast: Two Case Descriptions and Brief Review of the Literature. J Ultrasound Med 2011; 30: 1295–1301

57 Malignant granular cell tumor of soft tissue: diagnostic criteria and clinicopathologic correlation. American journal surgical pathology 1998; 22(7): 779-94

58 Rose B, Tamvakopoulos GS, Yeung E, Pollock R, Skinner J, Briggs T et al. Granular Cell Tumours: A Rare Entity in the Musculoskeletal System. Sarcoma 2009

59 Taber KAJ, Morisy LR, Osbahr AJ, Dickinson BD. Male breast cancer: Risk

factors, diagnosis, and management (Review). *Oncol Rep* 2010; 24: 1115-1120

60 Gentilini O, Zurrada S. Awareness is the key to conquering male breast cancer. *Southern Medical Journal* 2009; 102(7)

61 Flynn LW, Park J, Patil SM, Cody HS, Port ER. Sentinel lymph node biopsy is successful and accurate in male breast carcinoma. *The American College of Surgeons* 2008; 206 (4): 616-621

62 Bratman SV, Kapp DS, Horst KC. Evolving trends in the initial locoregional management of male breast cancer. *The Breast* 2012; 21: 296-302

63 Baojiang L, Tingting L, Gang L, Zhang L. Male breast cancer: A retrospective study comparing survival with female breast cancer. *Oncology letters* 2012; 4: 642-646

64 Nordman IC, Dalley DN. Breast cancer in men – Should aromatase inhibitors become first line hormonal treatment. *The Breast Journal* 2008; 14 (6): 562-569

65 Rodríguez H, Quintela IP, Cortijo GP, Guerrero MB, Aranda E. Fulvestrant in advanced male breast cancer. *Annals of Oncology* 2009

66 Ribeiro G, Swindell. Adjuvant Tamoxifen for male breast cancer. *Br. J. Cancer* 1992; 65: 252-254

67 Visram H, Kanji F, Dent SF. Endocrine therapy for male breast cancer: rates of toxicity and adherence. *Current Oncology* 2010; 17 (5)

68 Arriola E, Hui E, Dowsett M, Smith IE. Aromatase inhibitors and male breast cancer. *Clin and Transl Oncol* 2007; 9: 192-194

69 Ronde W, Jong FH. Aromatase inhibitors in men: effects and therapeutic options. *Reproductive Biology and Endocrinology* 2011; 9:93-99

70 Patel A, Lefemine V, Yousuf SM, Abou-Samra W. Granular cell tumour of the pectoral muscle mimicking breast cancer. *Cases Journal* 2008; 1:142-145